

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2001年 2月 2日

出 願 番 号

Application Number:

特願2001-026374

出 願 人

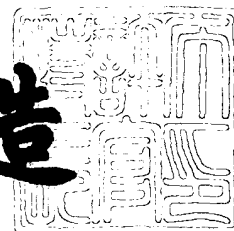
Applicant(s):

三共株式会社

2001年12月 7日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2001-3106712

【書類名】 特許願

【整理番号】 2000232SC

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D209/02

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県平塚市中原上宿 1 7 3 三共株式会社内

    【氏名】 戸森 浩

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県平塚市中原上宿 1 7 3 三共株式会社内

    【氏名】 宮本 大志

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県平塚市中原上宿 1 7 3 三共株式会社内

    【氏名】 福原 浩

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県平塚市中原上宿 1 7 3 三共株式会社内

    【氏名】 園部 龍一

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県平塚市西八幡 4 丁目 4 番 8 号 三共化成工業株式会社研究所内

    【氏名】 三浦 素子

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県平塚市西八幡 4 丁目 4 番 8 号 三共化成工業株式会社研究所内

    【氏名】 志村 和彦

【特許出願人】

    【識別番号】 000001856

    【氏名又は名称】 三共株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100081400

【弁理士】

【氏名又は名称】 大野 彰夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100092716

【弁理士】

【氏名又は名称】 中田 ▲やす▼雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100096666

【弁理士】

【氏名又は名称】 室伏 良信

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010216

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9704937

【包括委任状番号】 9704935

【包括委任状番号】 9704936

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

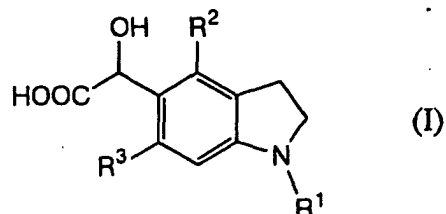
【発明の名称】 インドリン誘導体及びその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) を有する合成中間体、その塩又はアミド。

【化 1】



(式中、

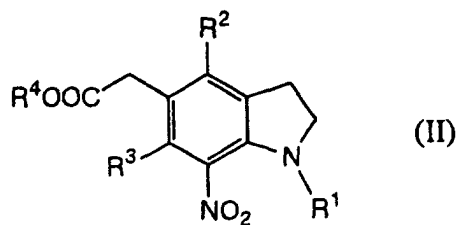
$R^1$  は、アミノ基の保護基を示し、

$R^2$  及び  $R^3$  は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示す。)

【請求項 2】

一般式 (II) を有する合成中間体、その塩又はアミド。

【化 2】



(式中、

$R^1$  は、アミノ基の保護基を示し、

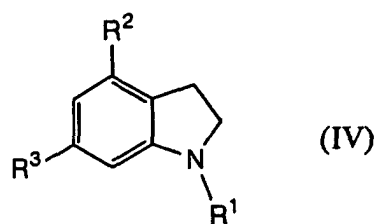
$R^2$  及び  $R^3$  は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示し、

$R^4$  は、水素原子又はカルボキシ基の保護基を示す。)

【請求項 3】

一般式 (IV)

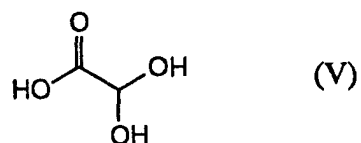
【化 3】



(式中、 $R^1$ は、アミノ基の保護基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示す。) で表わされる化合物と

式 (V)

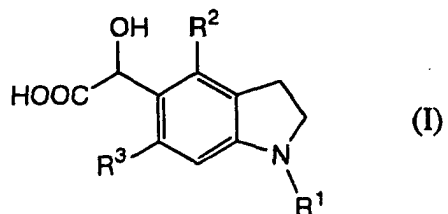
【化 4】



で表わされる化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする

一般式 (I)

【化 5】

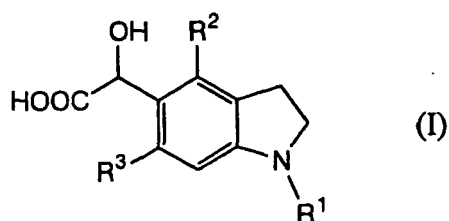


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、前記と同意義を示す。) で表わされる合成中間体又はその塩の製造方法。

【請求項 4】

一般式 (I)

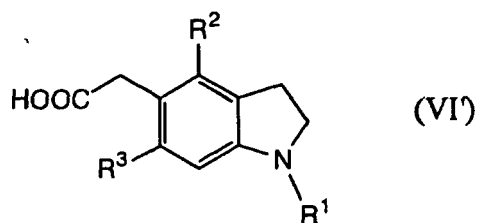
## 【化 6】



(式中、 $R^1$ は、アミノ基の保護基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示す。) で表わされる化合物又はその塩の水酸基を、亜リン酸及び沃化アルカリ金属塩により還元することを特徴とする、

一般式 (V I ')

## 【化 7】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、前記と同意義を示す。) で表わされる合成中間体又はその塩の製造方法。

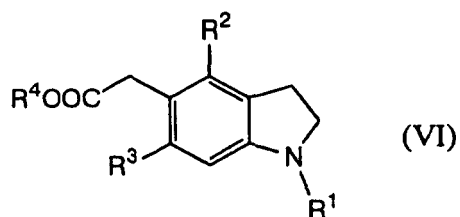
## 【請求項 5】

有機酸中で、還元反応を行なわせることを特徴とする請求項 4 の製造方法。

## 【請求項 6】

一般式 (V I)

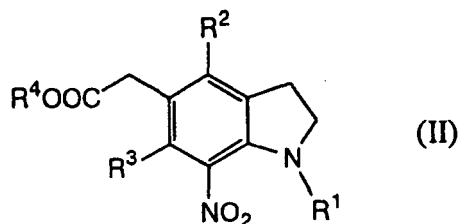
## 【化 8】



(式中、 $R^1$ は、アミノ基の保護基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって

、それぞれ、低級アルキル基を示し、 $R^4$ は、水素原子又はカルボキシ基の保護基を示す。)で表わされる化合物又はその塩を、ニトロ化することを特徴とする一般式 (I I)

【化 9】

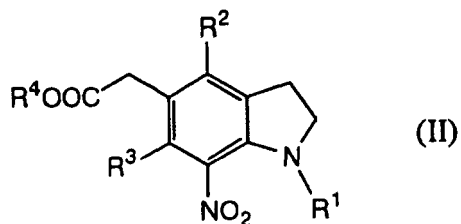


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記と同意義を示す。)で表わされる合成中間体又はその塩の製造方法。

【請求項 7】

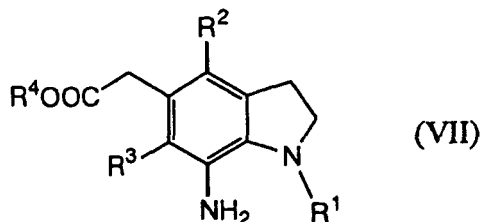
一般式 (I I)

【化 10】



(式中、 $R^1$ は、アミノ基の保護基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示し、 $R^4$ は、水素原子又はカルボキシ基の保護基を示す。)で表わされる化合物又はその塩を、還元することを特徴とする一般式 (V I I)

【化 11】

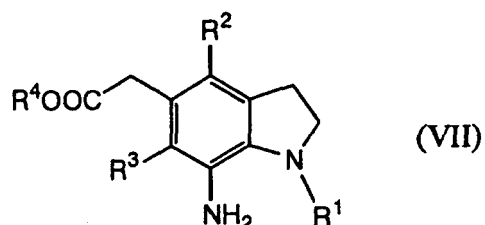


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記と同意義を示す。) で表わされる合成中間体又はその塩の製造方法。

【請求項 8】

一般式 (V I I)

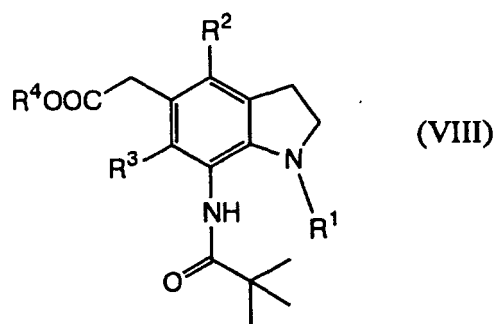
【化 1 2】



(式中、 $R^1$ は、アミノ基の保護基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示し、 $R^4$ は、水素原子又はカルボキシ基の保護基を示す。) で表わされる化合物又はその塩を、ピバロイル化することを特徴とする

一般式 (V I I I)

【化 1 3】

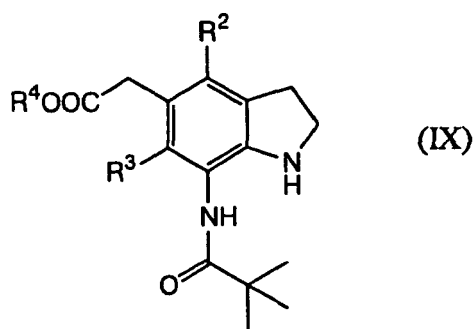


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記と同意義を示す。) で表わされる合成中間体又はその塩の製造方法。

【請求項 9】

一般式 (I X)

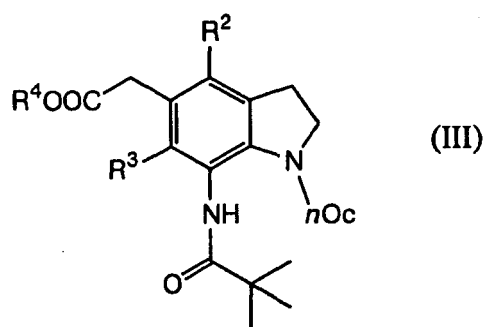
## 【化 1 4】



(式中、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示し、 $R^4$ は、水素原子又はカルボキシ基の保護基を示す。) で表わされる化合物又はその塩を、オクチル化することを特徴とする

一般式 (I I I)

## 【化 1 5】



(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記と同意義を示し、 $nOc$ は、オクチル基を示す。) で表わされる合成中間体又はその塩の製造方法。

## 【請求項 1 0】

キシレンを溶媒として使用することを特徴とする請求項 9 記載の製造方法。

## 【請求項 1 1】

ジイソプロピルエチルアミンを塩基として使用することを特徴とする請求項 8 乃至請求項 1 0 より選択されるいずれか 1 項記載の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0 0 0 1】

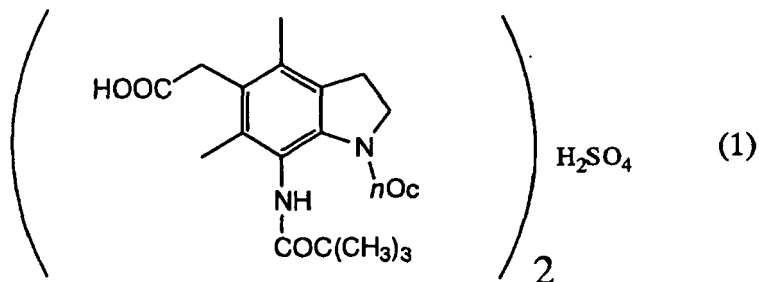
## 【発明の属する技術分野】

本発明は、優れた A C A T 阻害活性を有する下記インドリン誘導体 (1) を製

造するための新規な合成中間体、及びその製造方法に関する。

【 0 0 0 2 】

【 化 1 6 】



【 0 0 0 3 】

【従来の技術】

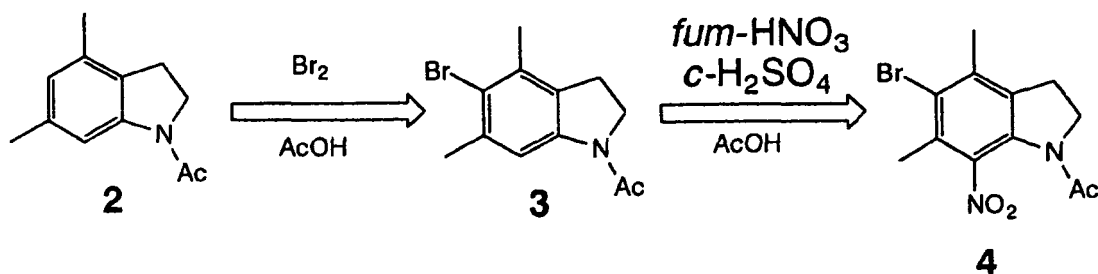
上記インドリン誘導体 (1) は、優れた A C A T 阻害活性を有する化合物として開発中であり、例えば、特許第 2 9 6 8 0 5 0 号に開示されている。

【 0 0 0 4 】

上記インドリン誘導体 (1) の製造方法としては、特開平 8 - 9 2 2 1 0 号公報の実施例 3 (1) 及び (2) に、

【 0 0 0 5 】

【 化 1 7 】

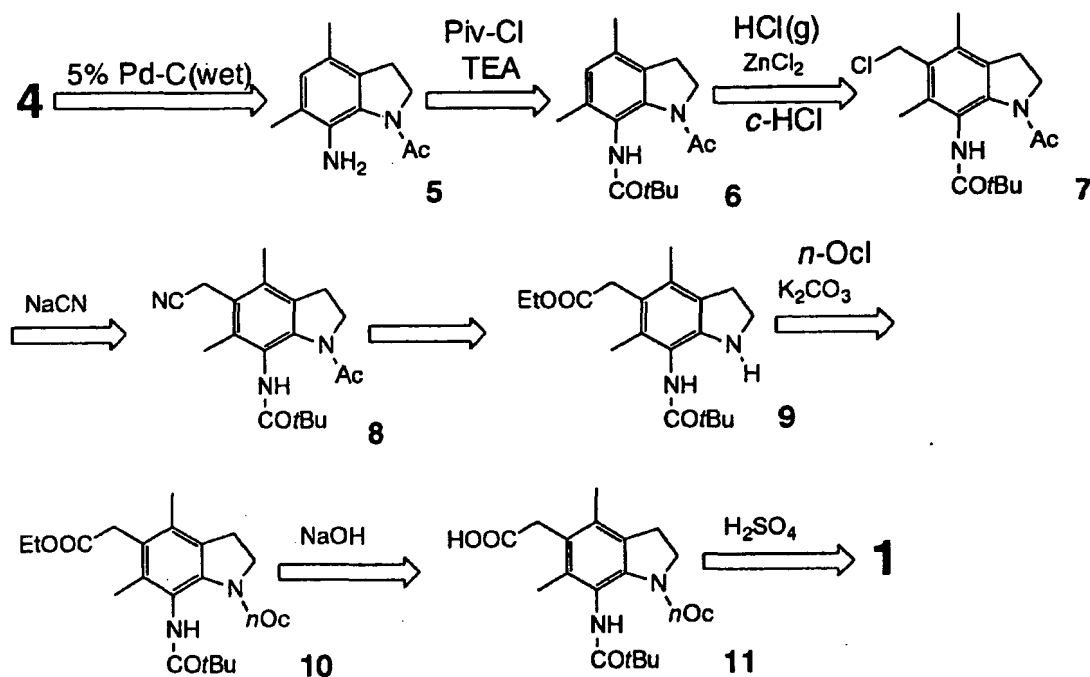


【 0 0 0 6 】

が記載され、特許第 2 9 6 8 0 5 0 号の実施例 3、4 及び 6 に

【 0 0 0 7 】

## 【化 18】



【0008】

が記載されている。

【0009】

なお、前記先行文献に記載されている上記工程の各々の収率は以下の通りである。

化合物 2 から化合物 3 を製造する工程：83.4%

化合物 3 から化合物 4 を製造する工程：63.2%

化合物 4 から化合物 6 を製造する工程：76.0%

化合物 6 から化合物 7 を製造する工程：90.0%

化合物 7 から化合物 8 を製造する工程：75.9%

化合物 8 から化合物 9 を製造する工程：59.1%

化合物 9 から化合物 10 を製造する工程：74.8%

化合物 10 から化合物 11 を製造する工程：73.2%

化合物 10 から化合物 1 を製造する工程：59.7%

化合物 2 から化合物 1 を製造する工程：7.2%

【0010】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明者等は、優れた A C A T 阻害活性を有する上記インドリン誘導体 (1) を製造するための製造方法について永年に亘り鋭意研究を行なった結果、上記従来方法とは全く異なる新規な製造方法が、

① 臭素、シアン化ナトリウムのような取扱い及び安全性に問題のある試薬を使用しなくて済むこと、

② 特に、ニトロ化工程におけるように、反応の操作性が向上したこと、

③ 作業時間が約 2 / 3 にできる等、生産性が向上できたこと、及び、

④ カルボン酸を生成する最終工程において、反応条件が大幅に緩和（水酸化ナトリウム水溶液の濃度削減）できたこと、

⑤ 収率が高いこと（上記化合物 2 から化合物 1 までの従来法のオーバーオール収率は、7.2% であるが、本法のオーバーオール収率は、27.3% である。）

の点で優れていることを見出し、本発明を完成した。

## 【0011】

更に、本発明の他の目的は、上記インドリン誘導体 (1) を製造するための新規で有用な合成中間体を提供することにある。

## 【0012】

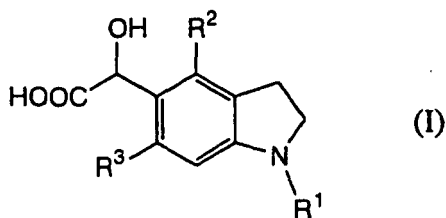
## 【課題を解決するための手段】

本発明の新規な合成中間体は、

一般式 (I)

## 【0013】

## 【化 19】



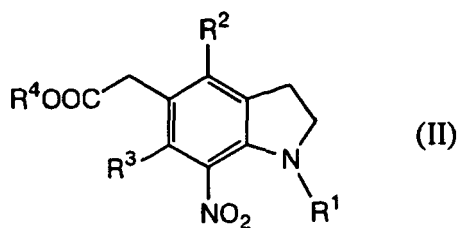
## 【0014】

(式中、 $R^1$ は、アミノ基の保護基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示す。)を有するか、又は、

一般式 (I I)

【0015】

【化20】



【0016】

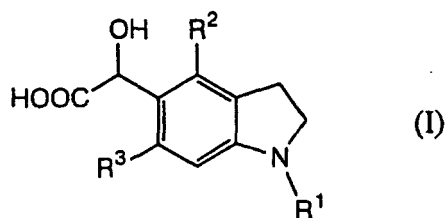
(式中、 $R^1$ は、アミノ基の保護基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示し、 $R^4$ は、水素原子又はカルボキシ基の保護基を示す。)を有する。

【0017】

一方、一般式 (I)

【0018】

【化21】



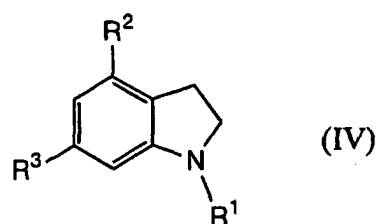
【0019】

(式中、 $R^1$ は、アミノ基の保護基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示す。)で表わされる合成中間体又はその塩についての新規な本発明に係る製造方法は、

一般式 (I V)

【0020】

【化 2 2】

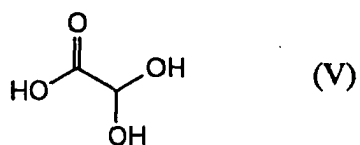


【0 0 2 1】

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、前記と同意義を示す。) で表わされる化合物と式 (V)

【0 0 2 2】

【化 2 3】



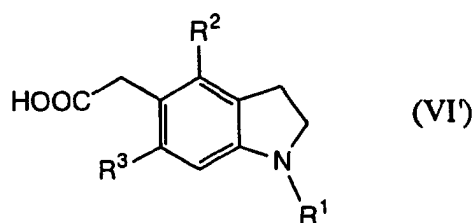
【0 0 2 3】

で表わされる化合物又はその塩とを反応させることを特徴とし、

一般式 (VI ')

【0 0 2 4】

【化 2 4】



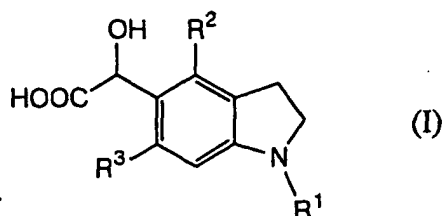
【0 0 2 5】

(式中、 $R^1$ は、アミノ基の保護基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示す。) で表わされる合成中間体又はその塩についての新規な本発明に係る製造方法は、

一般式 (I)

【 0 0 2 6 】

【 化 2 5 】



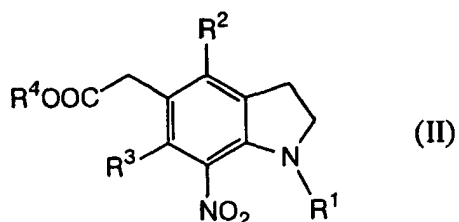
【 0 0 2 7 】

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、前記と同意義を示す。) で表わされる化合物又はその塩の水酸基を、亜磷酸及び沃化アルカリ金属塩により還元することを特徴とし、好適には、有機酸中で、還元反応を行なわせることを特徴とし、

一般式 (I I)

【 0 0 2 8 】

【 化 2 6 】



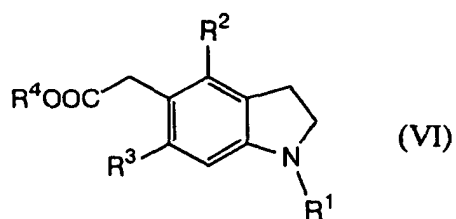
【 0 0 2 9 】

(式中、 $R^1$ は、アミノ基の保護基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示し、 $R^4$ は、水素原子又はカルボキシ基の保護基を示す。) で表わされる合成中間体又はその塩についての新規な本発明に係る製造方法は、

一般式 (V I)

【 0 0 3 0 】

【化 2 7】



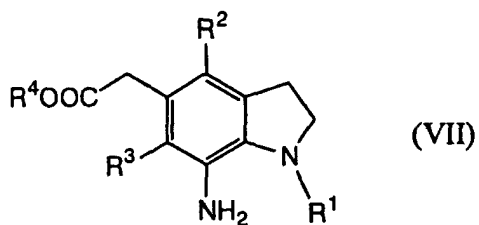
【 0 0 3 1】

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記と同意義を示す。) で表わされる化合物又はその塩を、ニトロ化することを特徴とし、

一般式 (V I I)

【 0 0 3 2】

【化 2 8】



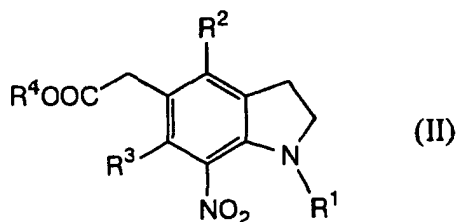
【 0 0 3 3】

(式中、 $R^1$ は、アミノ基の保護基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示し、 $R^4$ は、水素原子又はカルボキシ基の保護基を示す。) で表わされる合成中間体又はその塩についての新規な本発明に係る製造方法は、

一般式 (I I)

【 0 0 3 4】

【化 2 9】



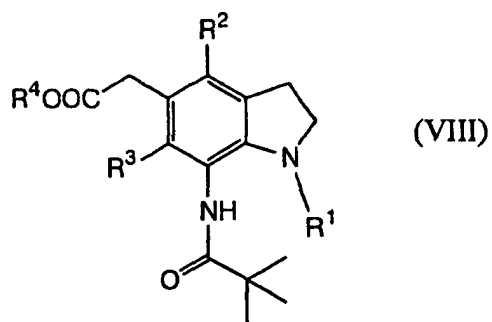
【0035】

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記と同意義を示す。) で表わされる化合物又はその塩を、還元することを特徴とし、

一般式 (VIII)

【0036】

【化30】



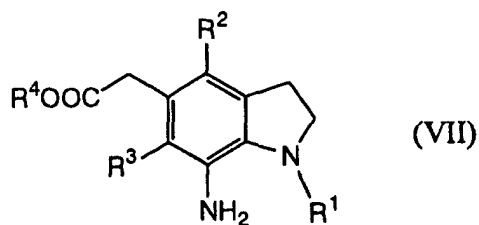
【0037】

(式中、 $R^1$ は、アミノ基の保護基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示し、 $R^4$ は、水素原子又はカルボキシ基の保護基を示す。) で表わされる合成中間体又はその塩についての新規な本発明に係る製造方法は、

一般式 (VII)

【0038】

【化31】



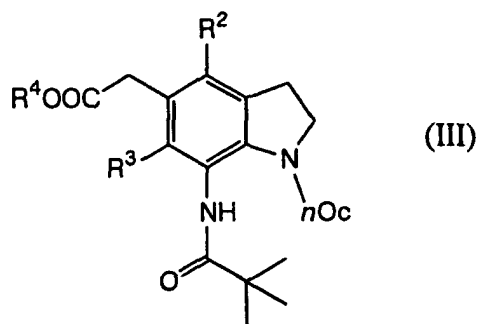
【0039】

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記と同意義を示す。) で表わされる化合物又はその塩を、ピバロイル化することを特徴とし、また、

一般式 (III)

【0040】

【化32】



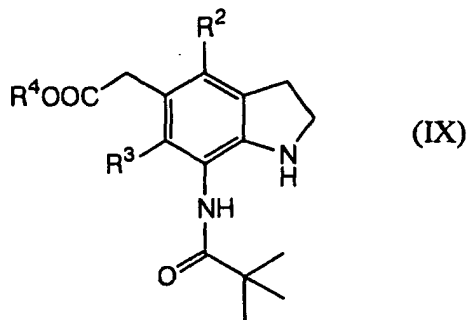
【0041】

(式中、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示し、 $R^4$ は、水素原子又はカルボキシ基の保護基を示し、 $nOc$ は、オクチル基を示す。) で表わされる合成中間体又はその塩についての新規な本発明に係る製造方法は、

一般式 (IX)

【0042】

【化33】



【0043】

(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記と同意義を示す。) で表わされる化合物又はその塩を、オクチル化することを特徴とし、好適には、キシレンを溶媒として使用することを特徴とし、更に好適には、ジイソプロピルエチルアミンを塩基として使用することを特徴とする。

【0044】

上記において、

$R^1$ の定義における「アミノ基の保護基」とは、通常アミノ基の保護基として使用されるものをいい、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ラウロイル、ミリストイル、トリデカノイル、パルミトイル、ステアロイルのようなアルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン低級アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキルカルボニル基、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル基」；ベンゾイル、 $\alpha$ -ナフトイル、 $\beta$ -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲンアリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「芳香族アシル基」；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」；ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」；ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1乃至2個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-*t*-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニル

ブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個のアリール基で置換されたトリ低級アルキルシリル基等の「シリル基」；ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジル、4-シアノベンジルジフェニルメチル、ビス(2-ニトロフェニル)メチル、ピペロニルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」；エチルカルボニルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、ジメチルアミノアセチルキシメチル、1-アセトキシエチルのような「アシルオキシアルキル基」；1-(メトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル、エトキシカルボニルオキシメチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル、1-(tert-ブトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)プロピル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチルのような「1-(アルコキシカルボニルオキシ)アルキル基」；「フタリジル基」；又は、4-メチル-オキシジオキシソレニルメチル、4-フェニル-オキシジオキシソレニルメチル、オキシジオキシソレニルメチルのようなオキシジオキシソレニルメチル基等の「カルボニルオキシアルキル基」であり、好適には、「脂肪族アシル基」であり、更に好適には、アルキルカルボニル基であり、最も好適にはアセチル基である。

## 【 0 0 4 5 】

$R^2$ 及び $R^3$ の定義における「低級アルキル基」とは、例えば、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $s$ -ブチル、 $tert$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、 $n$ -ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-

メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基を示し、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、更に好適には、メチル又はエチルである。

#### 【0046】

$R^4$ の定義における「カルボキシ基の保護基」とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る「反応における保護基」を示す。斯かる「反応における保護基」としては、好適には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルのような「低級アルキル基」；エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-エチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、1-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルのような「アルケニル基」；エチニル、2-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル、2-メチル-2-プロピニル、2-エチル-2-プロピニル、2-ブチニル、1-メチル-2-ブチニル、2-メチル-2-ブ

チニル、1-エチル-2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、1-エチル-3-ブチニル、2-ペンチニル、1-メチル-2-ペンチニル、2-メチル-2-ペンチニル、3-ペンチニル、1-メチル-3-ペンチニル、2-メチル-3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-4-ペンチニル、2-メチル-4-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルのような「アルキニル基」；トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-ブロモエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2-ヨードエチル、3-クロロプロピル、4-フルオロブチル、6-ヨードヘキシル、2, 2-ジブロモエチルのような「ハロゲン低級アルキル基」；2-ヒドロキシエチル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3, 4-ジヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチルのようなヒドロキシ「低級アルキル基」；アセチルメチルのような「脂肪族アシル」-「低級アルキル基」；ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、6-フェニルヘキシル、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された「低級アルキル基」、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジル、4-シアノベンジルジフェニルメチル、ビス(2-ニトロフェニル)メチル、ピペロニル、4-メトキシカルボニルベンジルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、アルコキシカルボニル基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」；又は、トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジtert-ブチルシリル、トリイソプロピルシリル、メチルジフェニルシリル、イソプロピルジフェニルシリル、ブチルジフェニルシリル、フェニルジイソプロピル

シリルのような「シリル基」を挙げることができ、好適には、「低級アルキル基」であり、更に好適には、炭素数 1 乃至 4 個の直鎖又は分枝鎖アルキル基である。

#### 【0047】

「アミド」とは、カルボキシ基が、下記置換基が 1 又は 2 個アミノ基を置換していてもよい基で置換された基を示し、該置換基としては、例えば前記「低級アルキル基」；メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*t*-ブトキシのような低級アルコキシ基、2-メトキシエトキシのような低級アルコキシ化低級アルコキシ基、2, 2, 2-トリクロロエトキシのようなハロゲン化低級アルコキシ基等の「アルキルオキシ基」；ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、3-フェニルプロポキシ、 $\alpha$ -ナフチルメトキシ、 $\beta$ -ナフチルメトキシ、ジフェニルメトキシ、トリフェニルメトキシ、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメトキシ、9-アンスリルメトキシのような 1 乃至 3 個のアリール基で置換された低級アルコキシ基、4-メチルベンジルオキシ、2, 4, 6-トリメチルベンジルオキシ、3, 4, 5-トリメチルベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ、4-メトキシフェニルジフェニルメトキシ、2-ニトロベンジルオキシ、4-ニトロベンジルオキシ、4-クロロベンジルオキシ、4-ブロモベンジルオキシ、4-シアノベンジルオキシ、4-シアノベンジルジフェニルメトキシ、ビス(2-ニトロフェニル)メトキシ、ピペロニルオキシのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された 1 乃至 3 個のアリール基で置換された低級アルコキシ基等の「アラルキルオキシ基」；ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピルのような「ヒドロキシ置換低級アルキル基」；2-アミノエチル、3-アミノプロピルのようなアミノ置換アルキル基又はフェニル、4-トリル、4-メトキシフェニル、4-クロロフェニル、 $\alpha$ -若しくは $\beta$ -ナフチルのような「低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンで置換されていてもよいアリール基」を挙げることができる。

#### 【0048】

「その塩」とは、カルボキシ基の塩をいい、そのような塩としては、好適には

ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、*t*-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、*N*-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、*N, N'*-ジベンジリエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、*N*-ベンジルーフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩を挙げることができる。

## 【 0 0 4 9 】

又、本発明に関与する化合物は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような塩も含まれる。

## 【 0 0 5 0 】

更に、本発明に関与する化合物は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があるが、そのような塩も含まれる。

## 【 0 0 5 1 】

本発明に関与する化合物は、分子内に不斉炭素を有する場合があります、各々が、*R* 配位、*S* 配位である立体異性体が存在するが、その各々、或いはそれらの任意の割合の混合物のいずれも本発明に包含される。

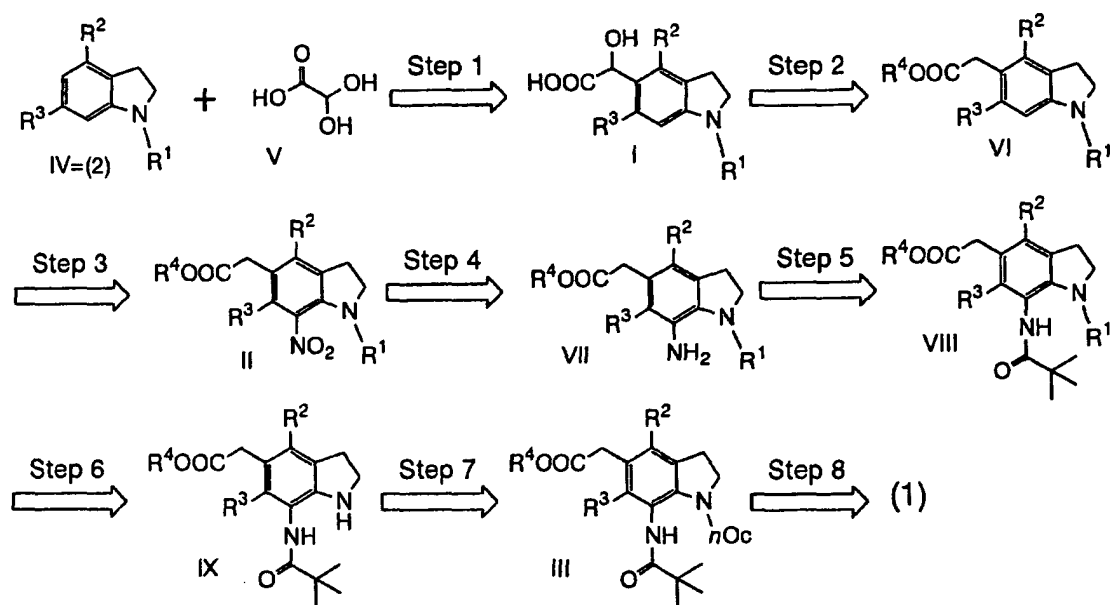
## 【 0 0 5 2 】

## 【発明の実施の形態】

本発明の合成中間体又はその塩は、以下に記載する方法によって製造することができ、本発明の合成中間体、その塩又はアミドの製造方法は、以下に記載する方法によって達成することができる。

## 【 0 0 5 3 】

## 【化 3 4】



## 【0 0 5 4】

Step 1は、化合物IV [化合物(2)と同じ] とグリオキシル酸V (好適には、1水和物) とを、酸触媒の存在下に反応させ、化合物Iを製造する工程である。

## 【0 0 5 5】

酸触媒としては、通常の反応において酸触媒として使用されるものであれば特に限定はないが、好適には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、リン酸のような無機酸又は酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸等のブレンステッド酸を挙げることができ、更に好適には、無機酸であり、最も好適には、塩酸又は硫酸である。

## 【0 0 5 6】

溶媒は、本反応において不活性な通常の溶媒を使用することができるが、酸触媒として使用するものを、溶媒と兼用させてもよい。好適には、酸触媒として使用する酢酸や、水である。

## 【0 0 5 7】

反応温度は、0℃乃至110℃で行なわれるが、好適には、60℃乃至70℃である。

## 【 0 0 5 8 】

反応時間は、主に、反応温度、原料化合物、酸触媒又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、1時間乃至2日間であり、好適には、3時間乃至1日間である。

## 【 0 0 5 9 】

反応終了後、本反応の目的化合物 I は常法に従って、反応混合物から採取される。

## 【 0 0 6 0 】

例えば、反応混合物に適量の水を加え析出させ、濾過することにより得られる。

## 【 0 0 6 1 】

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックス LH-20（ファルマシア社製）、アンバーライト XAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオン HP-20（三菱化成社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

## 【 0 0 6 2 】

尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

## 【 0 0 6 3 】

Step 2 は、化合物 I の水酸基を還元により除去し、所望により、カルボキシ基を保護化して、化合物 VI を製造する工程であり、通常、水酸基を還元できる反応であれば、本主工程を達成できる。

## 【 0 0 6 4 】

好適な反応形態としては、(1) 溶媒中、化合物 I の水酸基を、接触還元により還元するか、又は、(2) 溶媒中、化合物 I の水酸基を、亜リン酸及び沃化アルカリ金属塩により還元して行なう。

## 【 0 0 6 5 】

(1) の反応において使用できる溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質がある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類及び酢酸のような有機酸類を挙げることができ、更に好適には、エタノール及び酢酸である。

## 【 0 0 6 6 】

なお、溶媒として、アルコール類を使用する場合、相当する  $R^4$  基を有する化合物 V I が製造される（例えば、エタノールの場合には、 $R^4$  がエチル基である化合物 V I が、メタノールの場合には、 $R^4$  がメチル基である化合物 V I が製造できる）。

## 【 0 0 6 7 】

接触還元を使用される還元剤としては、例えば、パラジウム炭素、白金、白金炭素、酸化白金、水酸化パラジウム、ラネーニッケルを挙げることができ、好適には、パラジウム炭素である。

## 【 0 0 6 8 】

反応温度は、30℃乃至90℃で行なわれるが、好適には、60℃乃至80℃である。

## 【 0 0 6 9 】

反応時間は、主に反応温度、原料化合物、酸触媒又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、2時間乃至10時間であり、好適には、3時間乃至6時間である。

## 【 0 0 7 0 】

(2) の反応において使用できる溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質がある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、酢酸、蟻酸、蓼酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸を挙げることができ、更に好適には、酢酸である。

#### 【0071】

使用される沃化アルカリ金属塩としては、好適には、沃化カリウム、沃化ナトリウムを挙げることができる

反応温度は、80℃乃至200℃で行なわれるが、好適には、100℃乃至180℃である。

#### 【0072】

反応時間は、主に反応温度、原料化合物、酸触媒又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、1時間乃至10時間であり、好適には、2時間乃至6時間である。

#### 【0073】

本工程の所望の工程は、カルボキシ基を、

#### <方法1>

一般式  $R^4-X$  を有する化合物

[上記式中、

$R^4$ は、前記と同意義を示し、Xは、例えば、塩素、臭素、沃素のようなハロゲン原子；メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシのような低級アルカンスルホニルオキシ基；トリフルオロメタンスルホニルオキシ、ペンタフルオロエタンスルホニルオキシのようなハロゲン低級アルカンスルホニルオキシ基；ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、p-ニトロベンゼンスルホニルオキシのようなアールスルホニルオキシ基等の、求核残基として脱離する基を示す。]（例えば、アセトキシメチルクロリド、ピバロイルオキシメチルブロミド、ピバロイルオキシメチルクロリドのような脂肪族アシルオキシメチルハライド類、エトキシカルボニルオキシメチルクロリド、イソプロポキシカルボニルオキシメチルクロリド、1-（エトキシカルボニルオキシ）エチルケ

ロリド、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチルヨードのような低級アルコキシカルボニルオキシアルキルハライド類、フタリジルハライド類、又は、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルハライド類を挙げることができる。)

と、溶媒中(使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類を挙げることができる。)、塩基の存在下(使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化物類等の無機塩基類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム、エチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、

4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジン、2, 6 - ジ (tert - ブチル) - 4 - メチルピリジン、キノリン、N, N - ジメチルアニリン、N, N - ジエチルアニリン、1, 5 - ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナ - 5 - エン、1, 4 - ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO)、1, 8 - ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー 7 - エン (DBU) のような有機塩基類又はブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム ビス (トリメチルシリル) アミドのような有機金属塩基類を挙げることができる。) に、通常、  
- 2 0℃乃至 1 2 0℃ (好適には、0 乃至 8 0℃) で、0. 5 乃至 1 0 時間反応させる方法

### ＜方法 2＞

一般式  $R^4-OH$  を有する化合物

[上記式中、 $R^4$  は、前記と同意義を示す。]

と、溶媒中、塩基の存在又は非存在下に、「縮合剤」で反応させる方法により、達成される。

【0 0 7 4】

使用される「縮合剤」としては、

(ア) ジエチルホスホリルシアニド、ジフェニルホスホリルアジド、シアノ磷酸ジエチルのような磷酸エステル類と下記塩基の組合せ；

(イ) 1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド、1, 3 - ジイソプロピルカルボジイミド、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド等のカルボジイミド類；前記カルボジイミド類と下記塩基の組合せ；前記カルボジイミド類と N - ヒドロキシスクシンイミド、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、N - ヒドロキシー 5 - ノルボルネン - 2, 3 - ジカルボキシイミドのような N - ヒドロキシ類の組合せ；

(ウ) 2, 2' - ジピリジル ジサルファイド、2, 2' - ジベンゾチアゾリル ジサルファイドのようなジサルファイド類とトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンのようなホスフィン類の組合せ；

(エ) N, N' - ジスクシンイミジルカーボネート、ジ - 2 - ピリジル カーボネート、S, S' - ビス (1 - フェニル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) ジチ

オカーボネートのようなカーボネート類；

(オ) N, N' - ビス (2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) ホスフィニッククロライドのようなホスフィニッククロライド類；

(カ) N, N' - ジスクシンイミジルオキサレート、N, N' - ジフタルイミドオキサレート、N, N' - ビス (5 - ノルボルネン - 2, 3 - ジカルボキシイミジル) オキサレート、1, 1' - ビス (ベンゾトリアゾリル) オキサレート、1, 1' - ビス (6 - クロロベンゾトリアゾリル) オキサレート、1, 1' - ビス (6 - トリフルオロメチルベンゾトリアゾリル) オキサレートのようなオキサレート類；

(キ) 前記ホスフィン類とアゾジカルボン酸ジエチル、1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジンのようなアゾジカルボン酸エステル又はアゾジカルボキシアミド類の組合せ；前記ホスフィン類と下記塩基の組合せ；

(ク) N - エチル - 5 - フェニルイソオキサゾリウム - 3' - スルホナートのような N - 低級アルキル - 5 - アリールイソオキサゾリウム - 3' - スルホナート類；

(ケ) ジ - 2 - ピリジルジセレニドのようなジヘテロアリールジセレニド類；

(コ) p - ニトロベンゼンスルホニルトリアゾリドのようなアリールスルホニルトリアゾリド類；

(サ) 2 - クロル - 1 - メチルピリジニウム ヨーダイドのような 2 - ハロ - 1 - 低級アルキルピリジニウム ハライド類；

(シ) 1, 1' - オキサリルジイミダゾール、N, N' - カルボニルジイミダゾールのようなイミダゾール類；

(ス) 3 - エチル - 2 - クロロ - ベンゾチアゾリウム フルオロボレートのような 3 - 低級アルキル - 2 - ハロゲン - ベンゾチアゾリウム フルオロボレート類；

(セ) 3 - メチル - ベンゾチアゾール - 2 - セロンのような 3 - 低級アルキル - ベンゾチアゾール - 2 - セロン類；

(ソ) フェニルジクロロホスフェート、ポリホスフェートエステルのようなホスフェート類；

(タ) クロロスルホニルイソシアネートのようなハロゲノスルホニルイソシアネート類；

(チ) トリメチルシリルクロリド、トリエチルシリルクロリドのようなハロゲノシラン類；

(ツ) メタンスルホニルクロリドのような低級アルカンスルホニルハライドと下記塩基の組合せ；

(テ) N, N, N', N' - テトラメチルクロロホルマミジウムクロリドのような N, N, N', N' - テトラ低級アルキルハロゲノホルマミジウムクロリド類を挙げることができるが、好適には、カルボジイミド類、及び、ホスフィン類とアゾジカルボン酸エステル又はアゾジカルボキシアミド類の組合せである。

#### 【 0 0 7 5 】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチル - 2 - ピロリドン、N - メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類を挙げることができる。

#### 【 0 0 7 6 】

使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、N - メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N - メチルピペリジン、ピリジン、4 - ピロリジノピリジン、ピコリン、4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジン、2, 6 - ジ (tert - ブチル) - 4 - メチル

ピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリンのような有機塩基類を挙げることができる。

#### 【0077】

尚、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、4-ピロリジノピリジンは、他の塩基と組み合わせて、触媒量を用いることもでき、又、反応を効果的に行わせるために、モレキュラー・シーブのような脱水剤、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムクロリドのような第4級アンモニウム塩類、ジベンゾ-18-クラウン-6のようなクラウンエーテル類、3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-2-オンのような酸補足剤等を添加することもできる。

#### 【0078】

反応温度は、-20℃乃至80℃で行なわれるが、好適には、0℃乃至室温である。

#### 【0079】

反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、10分間乃至3日間で、好適には、30分間乃至1日間である。

#### <方法3>

保護基が、低級アルキル基の場合に、溶媒中（反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、試薬と同一のアルコール；ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジ

ノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類を挙げることができ、好適には、試薬と同一のアルコールである。）、酸触媒の存在下（通常の反応において酸触媒として使用されるものであれば特に限定はないが、好適には、塩化水素、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、磷酸のような無機酸又は酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸等のブレンステッド酸或いはボロントリクロリド、ボロントリフルオリド、ボロントリブロミドのようなルイス酸又は、酸性イオン交換樹脂を挙げることができる。）、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールのような対応するアルコールと、0℃乃至100℃（好適には、20℃乃至60℃）で、1時間乃至24時間反応させる方法である。

#### ＜方法4＞

カルボン酸を、

(i) ハロゲン化剤（例えば、五塩化リン、塩化チオニル、塩化オキザリル等）と室温付近で30分乃至5時間処理し、相当する酸ハライド、又は、

(ii) トリエチルアミンのような有機塩基の存在下に、クロロ蟻酸メチル、クロロ蟻酸エチルのようなクロロ蟻酸エステル類と処理し、相当する酸無水物に変換した後、不活性溶媒中（反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類又はアセトニトリルのようなニトリル類）、塩基（例えば、トリエチルアミン等）存在下、相当するアルコール体（tert-ブチルエステルを製造する際は、カリウムtert-ブトキシドが望ましい。）と、-10℃乃至150℃（好適には、室温付近）で、10分乃至15時間（好適には、30分乃至10時間）反応させる方法

#### ＜方法5＞

得られた、遊離のカルボン酸を、ジアゾメタン、ジアゾエタンのようなジアゾアルカン（通常、ジアゾアルカンのエーテル溶液）と、室温付近で（反応系の種類によっては必要に応じて加熱下で行なってもよい。）、接触させる方法

のいずれかの方法により達成される。

### ＜方法 6＞

低級アルキル化の場合には、例えば、ジメチル硫酸、ジエチル硫酸のようなジアルキル硫酸と、常法に従って、反応させることによって行われる。

#### 【0080】

反応終了後、本反応の目的化合物 I は常法に従って、反応混合物から採取される。

#### 【0081】

例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

#### 【0082】

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックス LH-20（ファルマシア社製）、アンバーライト XAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオン HP-20（三菱化成社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

#### 【0083】

尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

#### 【0084】

Step 3 は、化合物 VI の 7 位を、溶媒中、ニトロ化し、化合物 II を製

造する工程である。

【 0 0 8 5 】

ニトロ化の方法としては、通常、ニトロ化に使用される方法であれば、特に限定はないが、好適には、硝酸、硝酸ナトリウム又は発煙硝酸を使用するニトロ化であり、更に好適には、発煙硝酸にてニトロ化される。

【 0 0 8 6 】

使用される溶媒としては、本反応に不活性な溶媒であれば、特に限定はないが、好適には、酢酸、硫酸、酢酸－硫酸の混液のような無機酸であり、更に好適には、酢酸－硫酸の混液である。

【 0 0 8 7 】

反応温度は、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $30^{\circ}\text{C}$ で行なわれるが、好適には、 $-10^{\circ}\text{C}$ 乃至 $20^{\circ}\text{C}$ である。

【 0 0 8 8 】

反応時間は、主に反応温度、原料化合物、酸触媒又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、0.5時間乃至5時間であり、好適には、1時間乃至3時間である。

【 0 0 8 9 】

反応終了後、本反応の目的化合物 I は常法に従って、反応混合物から採取される。

【 0 0 9 0 】

例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

【 0 0 9 1 】

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム－シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックス LH-20（ファルマシア社製）、アンバ

ーライト XAD-11 (ローム・アンド・ハース社製)、ダイヤイオン HP-20 (三菱化成社製) ような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法 (好適には、高速液体クロマトグラフィーである。) を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

## 【 0 0 9 2 】

尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

## 【 0 0 9 3 】

Step 4 は、化合物 I I のニトロ基を、溶媒中、還元して、化合物 V I I を製造する工程である。

## 【 0 0 9 4 】

使用できる溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類及びメタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類を挙げることができ、更に好適には、酢酸エチル及びエタノールである。

## 【 0 0 9 5 】

還元方法としては、通常使用される還元方法であれば、特に限定はないが、好適には、接触還元であり、この場合に使用される還元剤としては、例えば、パラジウム炭素、白金、白金炭素、酸化白金、水酸化パラジウム、ラネーニッケルを挙げることができ、好適には、パラジウム炭素である。

## 【 0 0 9 6 】

反応温度は、20℃乃至80℃で行なわれるが、好適には、40℃乃至60℃である。

## 【 0 0 9 7 】

反応時間は、主に反応温度、原料化合物、酸触媒又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、1時間乃至10時間であり、好適には、2時間乃至5時間である。

## 【 0 0 9 8 】

反応終了後、本反応の目的化合物Iは常法に従って、反応混合物から採取される。

## 【 0 0 9 9 】

例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

## 【 0 1 0 0 】

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化成社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

## 【 0 1 0 1 】

尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

## 【 0 1 0 2 】

Step 5は、化合物VIIのアミノ基を、溶媒中、塩基の存在下、ピバロ

イル化して、化合物 V I I I を製造する工程である。

【 0 1 0 3 】

使用されるピバロイル化試薬としては、通常、ピバロイル化反応に使用されるものであれば、特に限定はなく、好適には、ピバリン酸クロリドのようなピバリン酸ハライド、無水ピバリン酸であり、更に好適には、ピバリン酸ハライドであり、最も好適には、ピバリン酸クロリドである。

【 0 1 0 4 】

使用される塩基としては、通常、塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；又は、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(tert-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類を挙げることができ、更に好適には、有機塩基類であり、最も好適には、ジイソプロピルエチルアミンである。

【 0 1 0 5 】

使用できる溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類を挙げることができ、更に好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、最も好適にはメチレンクロリドである。

【 0 1 0 6 】

反応温度は、 $-10^{\circ}\text{C}$ 乃至 $20^{\circ}\text{C}$ で行なわれるが、好適には、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $10^{\circ}\text{C}$ である。

【0107】

反応時間は、主に反応温度、原料化合物、酸触媒又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、0.5時間乃至4時間であり、好適には、1時間乃至2時間である。

【0108】

反応終了後、本反応の目的化合物Iは常法に従って、反応混合物から採取される。

【0109】

例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

【0110】

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化成社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0111】

尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

## 【 0 1 1 2 】

Step 6は、化合物VIIIの $R^1$ を、溶媒中、除去して、化合物IXを製造する工程である。

## 【 0 1 1 3 】

$R^1$ 基の除去はその種類によって異なるが、一般にこの分野の技術において周知の方法によって以下の様に実施される。

## 【 0 1 1 4 】

$R^1$ 基として、シリル基を使用した場合には、通常、弗化テトラブチルアンモニウムのような弗素アニオンを生成する化合物で処理することにより除去される。

## 【 0 1 1 5 】

反応溶媒は、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類が好適である。

## 【 0 1 1 6 】

反応温度及び反応時間は、特に限定はないが、通常、室温で10乃至18時間反応させる。

## 【 0 1 1 7 】

$R^1$ 基が、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、アルコキシカルボニル基又はシッフ塩基を形成する置換されたメチレン基である場合には、水性溶媒の存在下に、酸又は塩基で処理することにより除去することができる。

## 【 0 1 1 8 】

使用される酸としては、通常酸として使用されるもので、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、好適には、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸のような無機酸が用いられ、使用される塩基としては、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に限定はないが、好適には、ナトリウムメトキシドのような金属アルコキシド類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようアルカリ金属炭酸塩類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムのようアルカリ金属水酸化物類又はアンモニア水、濃アンモニアメタノールのようなアンモニア類が用いられる。

## 【0119】

尚、塩基による加水分解では異性化が起こることがある。

## 【0120】

使用される溶媒としては、通常の加水分解反応に使用されるものであれば特に限定はなく、水；メタノール、エタノール、*n*-プロパノールのようなアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類等の有機溶媒又は水と上記有機溶媒との混合溶媒が好適である。

## 【0121】

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び使用される酸若しくは塩基等により異なり、特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常は0乃至150℃で、1乃至10時間実施される。

## 【0122】

R<sup>1</sup>基が、アラルキル基又はアラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、溶媒中で、還元剤と接触させることにより（好適には、触媒下に常温にて接触還元）除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適である。

## 【0123】

接触還元による除去において使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ヘキサン、シクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類、酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類、酢酸のような脂肪酸類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。

## 【0124】

使用される触媒としては、通常、接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、パラジウム炭素、ラネーニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムが用いられる。

## 【0125】

圧力は、特に限定はないが、通常 1 乃至 1 0 気圧で行なわれる。

#### 【 0 1 2 6 】

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び触媒の種類等により異なるが、通常、0 乃至 1 0 0 °C で、5 分乃至 2 4 時間実施される。

#### 【 0 1 2 7 】

酸化による除去において使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好適には、含水有機溶媒である。

#### 【 0 1 2 8 】

このような有機溶媒として好適には、アセトンのようなケトン類、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルのようなニトリル類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類及びジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類を挙げることができる。

#### 【 0 1 2 9 】

使用される酸化剤としては、酸化に使用される化合物であれば特に限定はないが、好適には、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレート (CAN)、2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - p - ベンゾキノン (DDQ) が用いられる。

#### 【 0 1 3 0 】

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び触媒の種類等により異なるが、通常、0 乃至 1 5 0 °C で、1 0 分乃至 2 4 時間実施される。

#### 【 0 1 3 1 】

R<sup>1</sup>基が、アルケニルオキシカルボニル基である場合は、通常、アミノ基の保護基が前記の脂肪族アシル基、芳香族アシル基、アルコキシカルボニル基又はシッフ塩基を形成する置換されたメチレン基である場合の除去反応の条件と同様にして、塩基と処理することにより達成される。

#### 【 0 1 3 2 】

尚、アリルオキシカルボニルの場合は、特に、パラジウム、及びトリフェニル

ホスフィン若しくはニッケルテトラカルボニルを使用して除去する方法が簡便で、副反応が少なく実施することができる。

【 0 1 3 3 】

Step 7は、化合物 I X のイミノ基を、溶媒中、塩基の存在下、オクチル化して、化合物 I I I を製造する工程である。

【 0 1 3 4 】

使用されるオクチル化試薬としては、通常、オクチル化反応に使用されるものであれば、特に限定はなく、好適には、オクチルクロリド、オクチルブロミド、オクチルイオダイドのようなオクチルハライドであり、更に好適には、オクチルブロミドである。

【 0 1 3 5 】

使用される塩基としては、通常、塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；又は、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類を挙げることができ、更に好適には、有機塩基類であり、最も好適には、ジイソプロピルエチルアミンである。

【 0 1 3 6 】

使用できる溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、

ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；又は、ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類を挙げることができ、更に好適には、芳香族炭化水素類であり、最も好適には、キシレンである。

## 【 0 1 3 7 】

反応温度は、0℃乃至160℃で行なわれるが、好適には、100℃乃至150℃である。

## 【 0 1 3 8 】

反応時間は、主に反応温度、原料化合物、酸触媒又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、2時間乃至1日間であり、好適には、5時間乃至10時間である。

## 【 0 1 3 9 】

反応終了後、本反応の目的化合物 I は常法に従って、反応混合物から採取される。

## 【 0 1 4 0 】

例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

## 【 0 1 4 1 】

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックス LH-20（ファルマシア社製）、アンバーライト XAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオン HP-20（三菱化成社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

## 【 0 1 4 2 】

尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

## 【 0 1 4 3 】

Step 8は、化合物 I I I の  $R^4$  基を除去し、次いで、硫酸塩とすることにより、化合物 (1) を製造する工程である。

## 【 0 1 4 4 】

$R^4$  基の除去はその種類によって異なるが、一般にこの分野の技術において周知の方法によって以下の様に実施される。

## 【 0 1 4 5 】

$R^4$  基として、低級アルキル基又はアリール基を使用した場合には、酸又は塩基で処理することにより除去することができる。

## 【 0 1 4 6 】

酸としては、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸が用いられ、塩基としては、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に限定はないが、好適には炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、ジイソプロピルエチルアミンのような有機塩基、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物又は濃アンモニア-メタノール溶液が用いられる。

## 【 0 1 4 7 】

尚、塩基による加水分解では異性化が起こることがある。

## 【 0 1 4 8 】

使用される溶媒としては、通常の加水分解反応に使用されるもので、反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、水又はメタノール、エタノール、n-プロパノールのようなアルコール類若しくはテトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類のような有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。

## 【 0 1 4 9 】

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び用いる試薬等により異なり、特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常は  $0^{\circ}\text{C}$  乃至  $150^{\circ}\text{C}$  で、1 乃至

1 0 時間実施される。

【 0 1 5 0 】

$R^4$ 基がジフェニルメチルのようなジアリール置換メチル基である場合には、通常、溶媒中、酸で処理することにより除去される。

【 0 1 5 1 】

使用される溶媒としては、アニソールのような芳香族炭化水素類が好ましく、使用される酸としては、トリフルオロ酢酸のような弗化有機酸が用いられる。

【 0 1 5 2 】

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒、使用される酸等により異なるが、通常は室温で 3 0 分乃至 1 0 時間実施される。

【 0 1 5 3 】

$R^4$ 基がアラルキル基又はハロゲノ低級アルキル基である場合には、通常、溶媒中、還元により除去される。

【 0 1 5 4 】

還元方法としては、カルボキシ基の保護基がハロゲノ低級アルキル基である場合には、亜鉛-酢酸のような化学的還元による方法が好適であり、アラルキル基である場合には、パラジウム炭素、白金のような触媒を用い接触還元による方法を行なうか、又は硫化カリウム、硫化ナトリウムのようなアルカリ金属硫化物を用いて、化学的還元による方法により実施される。

【 0 1 5 5 】

使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、メタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；酢酸のような脂肪酸又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。

【 0 1 5 6 】

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び還元方法等により異なるが、通常は 0 °C 乃至室温付近で、5 分乃至 1 2 時間実施される。

【 0 1 5 7 】

$R^4$ 基がアルコキシメチル基である場合には、通常、溶媒中、酸で処理するこ

とにより除去される。

【0158】

使用される酸としては、通常ブレンステッド酸として使用されるものであれば特に限定はないが、好適には塩酸、硫酸のような無機酸又は酢酸、パラトルエンスルホン酸のような有機酸である。

【0159】

使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、メタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。

【0160】

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び使用される酸の種類等により異なるが、通常は0℃乃至50℃で、10分乃至18時間実施される。

【0161】

以下に、代表的な実施例を示すが、本発明は、これらに限定されるものではない。

【0162】

【実施例】

実施例1

ヒドロキシ（1-アセチル-4, 6-ジメチルインドリン-5-イル）酢酸の製造

1-アセチル-4, 6-ジメチルインドリン（50 g）を濃塩酸（400 mL）に懸濁させ、そこにグリオキシル酸一水和物（48.6 g、2.0当量）を添加した。60～65℃で4.5時間攪拌した。その後0～5℃に冷却し、更に、0.5時間以上攪拌した。結晶をろ過し、水道水（500 mL）で洗浄した。

【0163】

得られた結晶（約126.4 g、湿品）に、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液（800 mL）を注加し、溶解させた。ジクロロメタン（700 mL）で水層を洗浄した後、メタノール（700 mL）を注加した。そこに、1 mol/L塩酸（約500 mL）を、0～5℃を保ちながら滴下し、反応液のpHを2に調

整した。冷却下で、更に 0.5 時間以上攪拌し、メタノールのみ減圧留去した。得られた懸濁液にメタノール (130 mL、 $H_2O$ :メタノール=10:1 になるよう調整) を注加し、0~5℃で 0.5 時間以上攪拌した。

## 【0164】

結晶をろ過し、水道水 (800 mL) で洗浄し、減圧乾燥した (40℃、10 時間以上)。一度、結晶を取り出し、粉碎した後、再度乾燥した (40℃、10 時間以上)。無色結晶の目的物を 59.8 g (収率 86%) 得た。

$^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm

7.70 (1 H, singlet) ;

5.33 (1 H, singlet) ;

4.04 (2 H, triplet,  $J=8.28$  Hz) ;

2.99 (2 H, triplet,  $J=8.28$  Hz) ;

2.27 (3 H, singlet) ;

2.16 (3 H, singlet) ;

2.12 (3 H, singlet)

## 実施例 2

1-アセチル-5-エトキシカルボニルメチル-4,6-ジメチルインドリンの製造

100 mL オートクレーブに、実施例 1 で製造したヒドロキシ (1-アセチル-4,6-ジメチルインドリン-5-イル) 酢酸 (3.0 g)、7.5% パラジウム炭素 (1.3 g、湿品 (水分 53.1%)) を加え、更に、飽和塩化水素-エタノール溶液 (30 mL) を注加した。窒素による置換 ( $5\text{ kg/cm}^2 \times 3$  回) を行い、次に同様に水素 ( $5\text{ kg/cm}^2 \times 3$  回) で行った。

## 【0165】

水素加圧下 ( $5\text{ kg/cm}^2$ )、70℃で 5 時間攪拌し、パラジウム炭素をろ過で除き、エタノール (45 mL) で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、アセトン (30 mL) を加え、再び減圧濃縮した。残さにアセトン (30 mL) を注加し、ジイソプロピルエチルアミン (4.4 g、3.0 当量)、塩化アセチル (0.81 mL、1.0 当量) を加え、10 分間還流した。

【 0 1 6 6 】

減圧濃縮し、残さに水道水（30 mL）、酢酸エチル（60 mL）を加え、攪拌し、不溶物を除き、水道水（30 mL）、酢酸エチル（30 mL）で洗浄した後、分液抽出を行った。もう一度、水層を酢酸エチル（30 mL）で抽出し、合わせた有機層を、水道水（30 mL）で分液洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮すると、無色結晶の目的物を 2.86 g（収率 91%）得た。

 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ ppm}$ 

7.93 (1 H, singlet) ;  
 4.11 (2 H, quartet,  $J = 7.08 \text{ Hz}$ ) ;  
 4.01 (2 H, triplet,  $J = 8.28 \text{ Hz}$ ) ;  
 3.62 (2 H, singlet) ;  
 3.07 (2 H, triplet,  $J = 8.28 \text{ Hz}$ ) ;  
 2.29 (3 H, singlet) ;  
 2.18 (3 H, singlet) ;  
 2.17 (3 H, singlet) ;  
 1.21 (3 H, triplet,  $J = 7.08 \text{ Hz}$ )

### 実施例 3

#### 1-アセチル-5-メトキシカルボニルメチル-4, 6-ジメチルインドリンの製造

実施例 2 の実験操作で、反応溶媒を飽和塩化水素-メタノール溶液に変更し、無色結晶の目的物を収率 82% で得た。

 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ ppm}$ 

7.93 (1 H, singlet) ;  
 4.02 (2 H, triplet,  $J = 8.28 \text{ Hz}$ ) ;  
 3.65 (3 H, singlet) ;  
 3.64 (2 H, singlet) ;  
 3.07 (2 H, triplet,  $J = 8.28 \text{ Hz}$ ) ;  
 2.29 (3 H, singlet) ;

2. 1 8 (3 H, singlet) ;

2. 1 7 (3 H, singlet)

#### 実施例 4

#### 1-アセチル-5-n-プロピルオキシカルボニルメチル-4, 6-ジメチルインドリンの製造

実施例 2 の実験操作で、反応溶媒を飽和塩化水素-n-プロピルアルコール溶液に変更し、無色結晶の目的物を収率 93% で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm

7. 9 2 (1 H, singlet) ;

4. 0 (4 H, multiplet) ;

3. 6 3 (2 H, singlet) ;

3. 0 6 (2 H, triplet,  $J = 8.28 \text{ Hz}$ ) ;

2. 3 0 (3 H, singlet) ;

2. 1 7 (6 H, singlet) ;

1. 6 0 (2 H, multiplet) ;

0. 8 7 (3 H, triplet,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ )

#### 実施例 5

#### 1-アセチル-7-ニトロ-5-エトキシカルボニルメチル-4, 6-ジメチルインドリンの製造

実施例 2 で製造した 1-アセチル-5-エトキシカルボニルメチル-4, 6-ジメチルインドリン (3.0 g) を、酢酸 (30 mL) に溶解し、氷冷下、濃硫酸 (10.8 mL) を内温 20℃ 以下に保ちながら滴下した。

【0167】

その後、-5℃ に冷却し、発煙硝酸 (0.81 mL、1.8 当量) を滴下し、1 時間攪拌した。得られた反応液を冷水 (90 mL) に注ぎ、ジクロロメタン (60 mL) で 2 回分液抽出した。

【0168】

合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (60 mL)、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (60 mL) 及び水道水 (60 mL) で順次洗浄した。有機層

を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、無色結晶の目的物を 3. 17 g (収率 91%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm

4. 13 (2 H, quartet,  $J = 7.08 \text{ Hz}$ ) ;

4. 13 (2 H, triplet,  $J = 8.04 \text{ Hz}$ ) ;

3. 68 (2 H, singlet) ;

2. 28 (3 H, singlet) ;

2. 23 (3 H, singlet) ;

2. 21 (3 H, singlet) ;

1. 23 (3 H, triplet,  $J = 7.08 \text{ Hz}$ )

#### 実施例 6

#### 1-アセチル-7-ニトロ-5-メトキシカルボニルメチル-4, 6-ジメチルインドリンの製造

実施例 5 の実験操作と同様にして、原料に、実施例 3 で製造した 1-アセチル-5-メトキシカルボニルメチル-4, 6-ジメチルインドリンを用い、無色結晶の目的物を収率 93% で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm

4. 14 (2 H, triplet,  $J = 8.04 \text{ Hz}$ ) ;

3. 70 (2 H, singlet) ;

3. 67 (3 H, singlet) ;

3. 07 (2 H, triplet,  $J = 7.84 \text{ Hz}$ ) ;

2. 28 (3 H, singlet) ;

2. 23 (3 H, singlet) ;

2. 21 (3 H, singlet)

#### 実施例 7

#### 1-アセチル-7-アミノ-5-エトキシカルボニルメチル-4, 6-ジメチルインドリンの製造

100 mL のオートクレーブ中に、実施例 5 で製造した 1-アセチル-7-ニトロ-5-エトキシカルボニルメチル-4, 6-ジメチルインドリン (5.0 g

)、7.5%パラジウム炭素 (wet、3.76 g) をエタノール (50 mL) で懸濁させた。窒素置換 ( $5 \text{ kg/cm}^2 \times 3$  回)、次いで、水素置換 ( $5 \text{ kg/cm}^2 \times 3$  回) を行った後、水素加圧下 ( $5 \text{ kg/cm}^2$ )、55℃で2時間攪拌した。

## 【0169】

パラジウム炭素をろ過で除き、エタノール (50 mL) で洗浄した。その後、ろ液は減圧濃縮した。ろ取したパラジウム炭素はジクロロメタン (50 mL) に懸濁させ、室温下で攪拌した。パラジウム炭素をろ取し、ジクロロメタン (25 mL) で洗浄した後、減圧濃縮した。

## 【0170】

得られた結晶を合わせて、目的物を4.1 g (収率90%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm

4.10 (2 H, quartet,  $J = 7.08 \text{ Hz}$ ) ;

4.02 (2 H, triplet,  $J = 7.56 \text{ Hz}$ ) ;

3.64 (2 H, singlet) ;

2.96 (2 H, triplet,  $J = 7.56 \text{ Hz}$ ) ;

2.29 (3 H, singlet) ;

2.14 (3 H, singlet) ;

2.14 (3 H, singlet) ;

1.21 (3 H, triplet,  $J = 7.08 \text{ Hz}$ )

## 実施例 8

1-アセチル-7-アミノ-5-メトキシカルボニルメチル-4,6-ジメチルインドリンの製造

実施例7の実験操作と同様にして、原料に、実施例6で製造した1-アセチル-7-ニトロ-5-メトキシカルボニルメチル-4,6-ジメチルインドリンを使用し、反応溶媒としてメタノールを用い、目的物を収率93%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm

4.02 (2 H, triplet,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ ) ;

3.68 (2 H, singlet) ;

3. 6 4 (3 H, singlet) ;  
 2. 9 6 (2 H, triplet,  $J = 7.8$  Hz) ;  
 2. 2 9 (3 H, singlet) ;  
 2. 1 3 (6 H, singlet)

#### 実施例 9

#### N - (1 - アセチル - 5 - エトキシカルボニルメチル - 4, 6 - ジメチルインドリン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパンアミドの製造

実施例 7 で製造した 1 - アセチル - 7 - アミノ - 5 - エトキシカルボニルメチル - 4, 6 - ジメチルインドリン (4. 0 g) を、ジクロロメタン (4 0 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (2. 1 4 g、1. 2 当量) を加えた。

#### 【0 1 7 1】

反応液を 0 ~ 5 °C に冷却し、ピバロイルクロリド (1. 7 4 g、1. 0 5 当量) を滴下した。0 ~ 5 °C で、1. 0 時間攪拌した後、水道水 (4 0 mL) で分液洗浄した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 0 mL) で 2 回洗浄し、減圧濃縮した。酢酸エチル (2 0 mL) を加え、反応液が約 1 2 mL になるまで減圧濃縮する操作を 2 回繰り返し、その後、室温下で攪拌した。エチルシクロヘキサン (2 8 mL) を注加し、更に室温下で 1 0 分以上攪拌し、その後、0 ~ 5 °C に冷却して 3 0 分以上攪拌した。得られた結晶をろ過し、酢酸エチル：エチルシクロヘキサン = 1 : 4 (4 0 mL) で洗浄した。

#### 【0 1 7 2】

減圧乾燥 (5 0 °C) して、無色結晶の目的物を 3. 9 2 g (収率 7 6 %) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  p p m

9. 1 8 (1 H, singlet) ;  
 4. 1 6 (1 H, broad singlet) ;  
 4. 1 1 (2 H, quartet,  $J = 7.08$  Hz) ;  
 4. 0 0 (1 H, broad singlet) ;  
 3. 6 8 (2 H, doublet-like) ;  
 3. 1 5 (1 H, broad singlet) ;

- 2. 8 4 (1 H, broad singlet) ;
- 2. 2 8 (3 H, singlet) ;
- 2. 1 7 (3 H, singlet) ;
- 2. 1 1 (3 H, singlet) ;
- 1. 2 5 (9 H, singlet) ;
- 1. 2 1 (3 H, triplet,  $J = 7.08 \text{ Hz}$ )

#### 実施例 1 0

#### N - (1 - アセチル - 5 - メトキシカルボニルメチル - 4, 6 - ジメチルインドリン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパンアミドの製造

実施例 9 の実験操作と同様にして、原料に、実施例 8 で製造した 1 - アセチル - 7 - アミノ - 5 - メトキシカルボニルメチル - 4, 6 - ジメチルインドリンを用い、結晶の目的物を収率 98% で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm

- 9. 1 8 (1 H, singlet) ;
- 4. 1 6 (1 H, broad singlet) ;
- 4. 0 1 (1 H, broad singlet) ;
- 3. 7 0 (2 H, doublet,  $J = 12.2 \text{ Hz}$ ) ;
- 3. 1 5 (1 H, broad singlet) ;
- 2. 8 5 (1 H, broad singlet) ;
- 2. 2 8 (3 H, singlet) ;
- 2. 1 6 (3 H, singlet) ;
- 2. 1 1 (3 H, singlet) ;
- 1. 2 5 (9 H, singlet)

#### 実施例 1 1

#### N - (5 - エトキシカルボニルメチル - 4, 6 - ジメチルインドリン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパンアミドの製造

実施例 9 で製造した N - (1 - アセチル - 5 - エトキシカルボニルメチル - 4, 6 - ジメチルインドリン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパンアミド (3.5 g) に、エタノール (35 mL) を注加し、系内の温度を 30℃ 以下に保ち

ながら、ナトリウムエトキシド（20 wt % エタノール溶液）を滴下した。1時間還流した後、0～5℃に冷却し、系内の温度を30℃以下に保ちながら、濃硫酸（6.88 g、7.5当量）を滴下した。その後、2時間還流し、水道水（17.5 mL）を加え、エタノールを減圧留去した。得られた残さに、酢酸エチル（35 mL）を注加し、25%水酸化ナトリウム水溶液でpH調整（水層のpH = 12～13）をした。水層を分液し、有機層は更に水道水（35 mL）で洗浄した。合わせた水層を酢酸エチル（35 mL）で抽出し、先ほどの有機層と合わせて、減圧濃縮し、目的物3.26 gを粗結晶として得た。

## 【0173】

この目的物は、特許第2968050号公報の実施例3（4）で得られたものと同じ物性値を示した。

## 【0174】

## 実施例12

N-（5-メトキシカルボニルメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル）-2, 2-ジメチルプロパンアミドの製造

実施例11の実験操作と同様にして、原料として、実施例10で製造したN-（1-アセチル-5-メトキシカルボニルメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル）-2, 2-ジメチルプロパンアミド及びナトリウムメトキシドを使用し、反応溶媒としてメタノールを用い、目的物を収率83%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm

- 7.05 (1H, singlet) ;
- 3.64 (2H, singlet) ;
- 3.61 (2H, singlet) ;
- 3.53 (2H, triplet,  $J = 8.56 \text{ Hz}$ ) ;
- 2.99 (2H, triplet,  $J = 8.56 \text{ Hz}$ ) ;
- 2.16 (3H, singlet) ;
- 2.13 (3H, singlet) ;
- 1.33 (9H, singlet)

## 実施例13

N - ( 5 - カルボキシメチル - 4 , 6 - ジメチル - 1 - オクチルインドリン - 7 - イル ) - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド 硫酸塩

実施例 1 1 で製造した N - ( 5 - エトキシカルボニルメチル - 4 , 6 - ジメチルインドリン - 7 - イル ) - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド ( 2 . 8 g ) を、キシレン ( 2 8 m L ) 、ジイソプロピルエチルアミン ( 1 . 7 2 m L 、 1 . 2 当量 ) 、 1 - オクチルブロミド ( 1 . 8 0 m L 、 1 . 3 当量 ) を注加し、加熱還流した。8 時間以上還流した後、7 0 ° C 以下まで冷却し、水道水 ( 2 8 m L ) 注加した。

【 0 1 7 5 】

分液後、有機層を更に水道水 ( 2 8 m L ) で 2 回洗浄し、減圧濃縮した。残留キシレンが 6 m L 程度になるまで減圧濃縮し、目的物のキシレン溶液を得た。

【 0 1 7 6 】

得られたキシレン溶液を、9 0 % エタノール水溶液 ( 2 8 m L ) に溶解し、水酸化ナトリウム ( 1 . 6 6 g 、 5 . 0 当量 ) を加えた後、内温 8 0 ° C で、1 時間攪拌した。3 0 ° C 以下まで冷却後、水道水 ( 1 5 . 5 m L ) を注加し、内容量が 1 8 m L になるまで減圧濃縮した。アセトン ( 1 5 . 5 m L ) を注加し、室温下で、4 N 硫酸水溶液を用いて、p H を 1 . 4 ~ 1 . 6 に調整した。その後、水の総量が 4 6 m L になるように水道水を注加した。2 5 ~ 3 0 ° C ( 室温下 ) で 3 0 分間以上攪拌し、結晶が析出したら減圧下アセトンのみ留去した。

【 0 1 7 7 】

アセトン ( 5 . 0 m L ) を注加し、2 5 ~ 3 0 ° C ( 室温下 ) で 3 0 分間以上攪拌した後、結晶をろ過した。1 0 % アセトン水で洗浄後、減圧乾燥し、目的物 2 . 8 8 g ( 収率 8 6 % ) を結晶として得た。

【 0 1 7 8 】

この目的物は、特許第 2 9 6 8 0 5 0 号公報の実施例 6 で得られたものと同じ物性値を示した。

【 0 1 7 9 】

実施例 1 4

N - ( 5 - カルボキシメチル - 4 , 6 - ジメチル - 1 - オクチルインドリン - 7

－イル）－2，2－ジメチルプロパンアミド 硫酸塩

実施例 1 2 で製造した N－（5－メトキシカルボニルメチル－4，6－ジメチルインドリン－7－イル）－2，2－ジメチルプロパンアミド（2.3 g）を、キシレン（23 mL）、ジイソプロピルエチルアミン（1.12 mL、1.2 当量）及び 1－オクチルブロミド（1.81 mL、1.3 当量）を注加し、加熱還流した。8.5 時間以上還流した後、70℃以下まで冷却、水道水（23 mL）を注加した。

## 【0180】

分液後、有機層を更に水道水（10 mL）で 2 回洗浄し、減圧濃縮した。

## 【0181】

得られた結晶に、酢酸エチル（4 mL）及びヘキサン（8 mL）を注加し、暫く攪拌し、結晶をろ過した。

## 【0182】

得られた結晶（1.7 g）を、75%メタノール水溶液（37.4 mL）に溶解し、水酸化ナトリウム（0.79 g、5.0 当量）を加えた後、外温 60℃で 1.5 時間攪拌した。30℃以下まで冷却後、メタノールを減圧留去し、アセトン（9.3 mL）を注加した。室温下で、4 N 硫酸水溶液を用いて、pH を 1.4～1.6 に調整し、その後、水の総量が 38 mL になるように水道水を注加した。25～30℃（室温下）で 30 分間以上攪拌し、結晶が析出したら、減圧下アセトンのみ留去した。

## 【0183】

アセトン（5.0 mL）を注加し、25～30℃（室温下）で 30 分間以上攪拌した後、結晶をろ過した。10%アセトン水で洗浄後、減圧乾燥し、目的物 1.72 g（収率 56%）を結晶として得た。

## 【0184】

この目的物は、特許第 2 9 6 8 0 5 0 号公報の実施例 6 で得られたものと同じ物性値を示した。

## 【0185】

実施例 1 5

(1-アセチル-4, 6-ジメチルインドリン-5-イル) 酢酸の製造

実施例 1 で製造した、ヒドロキシ (1-アセチル-4, 6-ジメチルインドリン-5-イル) 酢酸 280 g を酢酸 1120 mL に溶解し、亜リン酸 130 g とヨウ化カリウム 17.6 g を加えて、100~107℃で、2時間攪拌した。50℃に冷却した後、水 1120 mL を加えて結晶を析出させ、これを濾別、乾燥して、(1-アセチル-4, 6-ジメチルインドリン-5-イル) 酢酸 223 g (収率 85%) を得た。

【0186】

融点: 250℃まで無し

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm

7.75 (1H, singlet) ;

4.02 (2H, triplet,  $J=8.0$ ) ;

3.53 (2H, singlet) ;

2.98 (2H, triplet,  $J=8.0$ ) ;

2.22 (3H, singlet) ;

2.12 (6H, singlet) ;

IR スペクトル (KBr)  $cm^{-1}$ : 1715, 1620

実施例 16

1-アセチル-5-エトキシカルボニルメチル-4, 6-ジメチルインドリンの製造

エタノール 2000 mL に塩化水素ガス 665 g を溶解させ、これに実施例 15 で製造した、(1-アセチル-4, 6-ジメチルインドリン-5-イル) 酢酸 150 g を添加した。45~50℃で30分間攪拌し、減圧下、塩酸/エタノール 1000 mL を留去した後、20℃付近で水 2000 mL を加えて結晶を析出させ、これを濾別、乾燥して、実施例 2 で製造された化合物と同じ物性値を有する、1-アセチル-5-エトキシカルボニルメチル-4, 6-ジメチルインドリン 146 g (収率 87%) を得た。

【0187】

【発明の効果】

本発明の、優れた A C A T 阻害活性を有する上記インドリン誘導体 (1) を製造するための製造方法は、従来公知の方法に比べ、

① 臭素、シアン化ナトリウムのような取扱い及び安全性に問題のある試薬を使用しなくて済むこと、

② 特に、ニトロ化工程におけるように、反応の操作性が向上したこと、

③ 作業時間が約 2 / 3 にできる等、生産性が向上できたこと、及び、

④ カルボン酸を生成する最終工程において、反応条件が大幅に緩和 (水酸化ナトリウム水溶液の濃度削減) できたこと、

⑤ 収率が高いこと (上記化合物 2 から化合物 1 までの従来法のオーバーオール収率は、7. 2 % であるが、本法のオーバーオール収率は、2 7. 3 % である。)、

の点で優れている。

【書類名】 要約書

【要約】

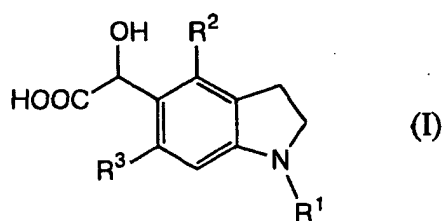
【課題】

本発明は、優れた A C A T 阻害活性を有するインドリン誘導体を製造するための新規な合成中間体、及びその製造方法に関する。

【解決手段】

一般式 (I) を有する合成中間体、その塩又はアミド。

【化 1】



(式中、

$R^1$  は、アミノ基の保護基を示し、

$R^2$  及び  $R^3$  は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示す。)

【選択図】 なし。

認 定 ・ 付 加 情 報

特許出願の番号	特願 2 0 0 1 - 0 2 6 3 7 4
受付番号	5 0 1 0 0 1 4 7 0 5 1
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 3 年 2 月 5 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成13年 2月 2日
-------	-------------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 0 0 1 8 5 6 ]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 1 5 日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋本町 3 丁目 5 番 1 号

氏 名 三共株式会社